

網内系機能の炎症巣に演ずる役割,特に癩及び結核 症の病巣表現形式に関する実験的研究

著者	宮川 慶吾
号	2
発行年	1959
URL	http://hdl.handle.net/10097/17514

氏 名 宮 川 慶 吾

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 34 年 3 月 25 日

学位授与の根拠法規 学位規則第 5 条第 1 項

研究科，専攻の名称 東北大学大学院医学研究科

学 位 論 文 題 目 網内系機能の炎症巣に演ずる役割，特に癩及び
結核症の病巣表現形式に関する実験的研究

指 導 教 官 東北大学教授 赤 崎 兼 義

論 文 審 査 委 員 東北大学教授 赤 崎 兼 義

東北大学教授 浦 良 治

東北大学教授 村 上 次 男

論文内容要旨

緒 言

炎症性病的过程は、たとえそれが同一起炎菌によつて惹起されるものであつても、その様相は個体により、又病期に従つて多種多様である。例えば結核症には増殖性と滲出性の2型乃至その移行型があり、これら病型の存在は本症の病理学的観察の基盤ともなつてゐる。又同じ癩菌による病変中にも類結核型と癩腫型なる著しく趣を異にする2つの病型があり、両者は形態像のみからは別個の疾患を疑わせる程である。炎症性病変に於てかゝる病型の多様性が認められる所以については起炎物質側の因子と被害生体側の因子とが考慮され、両者の組合わせにより種々の病型が出現するものと説明されている。これら両因子の内、菌体側の諸条件に関する研究には多くの注目すべき業績がなされているが、生体側からの問題の解明に関しては従来余りにも抗原抗体反応一本に重点がおかれ、複雑を極める生体反応の解釈にしては余りにも單調に過ぎるうらみがあつた。

著者の属する教室では網内系細胞の炎症に於ける役割について多角的な細胞学的研究を実施して来たが、その成績によると本系統細胞は刺激に敏感に反応して増殖・変態し、炎症防衛反応に於て主役を演ずる事が明らかにされた。尚又網内系の活力程度如何が炎症表現形式に重大な影響を及ぼし、本系統の機能亢進状態にあつては急速且つ顕著な細胞反応を惹起するし、逆にその低下状態では時期・程度ともに低調な細胞反応を招来するものである事、他方炎症巣に現れた細胞形態から網内系機能を概ね推知する事ができるという事実も明瞭となつた。

以上の基礎実験成績に立脚して、著者は網内系機能状態の差が癩及び結核症に於ける病型発現条件に如何なる関連性を有するものであるかを明らかにする目的で本研究を施行したものである。以下その研究成績の概要について述べる。

研 究 成 績

1. マウス皮下鼠癩病巣についての研究

[I] 実験材料並びに実験方法

(1) 使用動物：20g 前後の健康成熟 dd/T 系マウス 80 匹。これらマウスと同種の数匹につき予め皮下組織球の形態を教室綿貫の基準に照して観察吟味し、全身網内系細胞の賦活状態が正常範囲内にある事を確認しておいた。

(2) 網内系機能亢進及び低下剤：教室太田によつて網内系機能亢進剤として顕著な作用を確認されているチフスワクチン、逆に彼の実験成績中最も著しい障害作用を示すエバンス青を機能低下剤として使用した。その他鼠癩菌の一菌体成分であり、而も癩腫型癩のみにみられる抗原抗体反応に密接な関係のある事を確められているカルジオライピンをも前2者と併行して本実験に使用している。本剤は太田によれば網内系機能に対し抑制的作用を示すものであるという。

(3) 前処置法：局方チフス混合ワクチン 0.2cc/20g を1回、0.5% エバンス青生理的食塩水溶液 0.1cc/20g を1日1回宛隔日に計5回、及び 0.5mg/cc カルジオライピン生理的食塩水懸濁液 0.2cc/20g を1日1回宛隔日に計15回何れもマウス腹腔内に注入した。

(4) 鼠癩接種法：これらマウスに何れも初回注射の翌々日、鼠癩生菌（ハワイ株又は熊本株） 10^{-2} 生理的食塩水懸濁液 0.2cc を前腹皮下に接種した。他に対照として無処置マウスにも同様の方法で鼠癩生菌接種を行つた。

(5) 観察方法：菌接種後1～13週目迄、毎週各群2～3匹宛屠殺し、局所及び全身諸臓器（リンパ節、肝、腎、脾、肺、生殖器等）の組織学的、細胞学的検索を施行した。即ち組織学方法としては、生鮮皮下組織を10% 中性フオルマリンに固定後パラフィン切片を作り、H. E.

PAP 鍍銀染色, v. Gieson, PAS 及び菌染色 (Ziehl-Neelsen 法) 等を施し, 次に細胞学的方法としては, 中性赤・ヤーヌス緑超生体染色, 皮下伸展及び臓器スタンプ標本の May-Giemsa 染色並びに位相差顕微鏡による観察を実施した。

[II] 実 験 成 績

対照ならびに前処置各群の癩性変化を接種局所の皮下組織に限局して比較観察した成績を述べる。

(1) 対照マウス群所見

鼠癩結節として肉眼的並びに組織学的に小豆大の癩腫型結節を形成するのは概ね 10 週目以降である。これら鼠癩結節は殆んど専ら所謂同大同形の癩細胞の増殖によつて形成され, 結節周囲には少数のより小型多形性細胞を認めるが, 遊離小型円形細胞の浸潤は極めて稀である。鼠癩菌はこれら小型円形細胞を除くと全細胞々体内に夥しく存在し, 特に癩細胞々体内に充満した菌はその原形を保持している。又 PAS 陽性物質は癩細胞々体に著しく少なく, ただ菌体に一致して認められるに過ぎないが, 多形性細胞々体内にはかなり多量存在している。

上述鼠癩病巣における局所組織球の変態像は, 大部分膨大円形化した胞体を有し, 遊離化の傾向に乏しい。又核分葉や中性赤花冠の形成も殆んど認められない。網内系細胞の増殖力を物語る菌体の好塩基性増強度も極めて微弱であり, 既存固定性の組織球がその儘固定型的大型円形細胞と化した所見が主である。

(2) チフスワクチン前処置マウス群所見

胞注入後間もなく鼠癩病巣は組織被膜によつて圍繞され線維化の像を認める。即ち病巣の周囲には紡錘形, 多形性中等大細胞の増殖がみられ, これが漸次中心に向かい癩細胞類似の形態を示し, その中心層では屢々細胞の変性壊死の像を示している。かゝる細胞増殖巣はかなり求心的様相を帯び, 小型円形細胞浸潤が顕著にみられる点が注目される。11 週目に至ると, 癩細胞を殆んど認めず, 類上皮細胞並びに紡錘形乃至類円形単核細胞を主とした所謂類結核型病像を示し, その或る部分には多核巨細胞の点在しているのを認める。以上の結節構成細胞間には殆んど鼠癩菌を認めず, 残存する菌の多くは小滴状物に化していた。

本実験群マウスにおける局所組織球の反応態度にも少なからず対照群と異なる所見を得た。即ち本細胞増殖の中心である好塩基性細胞の数及びその増強度は顕著なものであつた。又小型円形遊離細胞の派生を伴う新生固定型組織球が次第に膨化しつゝ癩細胞へと変態する傾向は微弱であり, 胞体内に多数の鼠癩菌を包蔵する細胞でも, 紡錘形乃至多形性の既存形態を失いがたい。

(3) エバンス青前処置マウス群所見

鼠癩菌懸濁液注入による局所組織障害は早期から顕著であつて, 皮下組織球の変性像が広範囲に認められる。之が 10 週目以降のものでも白血球の浸潤と細胞間組織の瀰漫性壊死乃至浮腫を伴つていて, 出現細胞々体の殆んどすべてに多数の鼠癩菌が認められた。然し癩細胞を形成する傾向乏しく, 中型紡錘形乃至円形細胞の変性像が顕著であつた。

細胞学的観察では, 組織球の再生現象そのものは対照群に較べてやゝ高度であるが, 新生組織球の胞体内にはエバンス青色素顆粒の蓄積と同時に大小多数の空胞が現われ, 又その核は著明な萎縮像を示していた。

(4) カルジオライピン前処置マウス群所見

上述対照群のそれと同種の, 而もそれより早期且つ定型的な癩腫型病巣が形成されて来る。即ち 5~6 週目で既に均一な大型円形癩細胞を主とした細胞集団が, 組織本来の構造によく順応して並列し, 両者の境界は極めて鮮鋭であり, その間に多形性乃至小円形細胞は殆んど介在していない。これら癩細胞は生き生きとした鼠癩菌を胞体一杯に包蔵し, 又該細胞は PAS 可染物質に乏しい。線維増殖傾向は極めて微弱で, 既存血管が伸び伸びとこれら細胞群中に走行している。細胞学的にも対照群と同様, 組織球の好塩基性増強度並びに小型遊離化の傾向が殆んど認められない。

2. マウス肺結核病巣についての研究

[I] 実験材料並びに実験方法

(1) 使用動物：20g 前後の健康 dd/N 系雄マウス 110 匹。使用マウスの網内系賦活状態が正常範囲にある事は予め吟味されてある。

(2) 前処置法：網内系機能亢進剤（チフスワクチン），同低下剤（エバンス青），同抑制剤（カルジオライピン）の前処置方法は，前記鼠癩実験の場合と全く同様である。

(3) 実験方法：前処置初回注射の翌々日，H₃₇Rv 乾燥人型結核菌 10^{-3} mg/0.1cc 含有生理的食塩水を前処置並びに無処置対照マウスの尾静脈に注入し，1～3 週目迄毎週各群 3～5 匹宛屠殺し，肺，肝，脾，リンパ節，腸管，腎等の切片標本につき H. E., PAS 染色及び PAP 鍍銀染色並びに菌染色（Ziehl-Neelsen 法）を施行した。

[II] 実験成績

対照及び前処置マウス各群の結核性病変の差異を肺につき比較観察した。

(1) 対照マウス群所見

菌注入後 3 週目に肺胞壁の細胞は増加し，特に小動脈周囲に中等大円形乃至卵円形細胞から成る小結節が認められる。一方肋膜直下には中等大類円形細胞と肥大円形細胞並びにこれが膨化泡沫様変性を示す細胞増殖巣が漸次その数を増す。5 週目には上記肥大型細胞もやがて変性消失し，6～8 週目の結核病巣は主として血管周囲を中心とした中等大類円形細胞及び類上皮細胞の集簇巣のみから成る。これら細胞から誘導される巨細胞の出現は不分明であり，殆んど小型円形遊離性細胞も認められない。又類上皮細胞の泡沫変性化に一致して白血球浸潤並びに滲出液の出現をみるが，乾酪化巣の形成は認められなかつた。菌染色では 4 週目から上記病巣内に，特に泡沫細胞の増加量とほぼ平行して束状或いは単離状に認められ，それらの中には大小不同性乃至点状滴状のものもかなり多い。

(2) チフスワクチン前処置マウス群所見

対照例に較べてかなり著明な増殖性結核結節の形成をみた。4 週目以降の結核結節は境界比較的鮮鋭で，滲出液・白血球浸潤を殆んどみず，病巣構成細胞は中等大乃至小型円形細胞とそれらに由来する類上皮細胞から成り，変性像は殆んど認められない。かゝる類上皮細胞々体には PAS 陽性顆粒の花冠状配列を認める。又結節内結核菌の存在は極めて少数で，残存結核菌にも桿状のものは稀で多くは滴状に散見されるに過ぎず，網内系細胞機能が亢進されている事を物語っている。

(3) エバンス青前処置マウス群所見

3 週目既に中等大不定形乃至泡沫様細胞から成る斑状結節が多数出現し，之に白血球浸潤と滲出液貯溜がより著明である。4～5 週目，構成細胞の多くは変性壊死に陥り，瀰漫性乾酪性肺炎の所見を呈している。6～8 週目では，血管周囲に境界不鮮明な結節の新生を見ると共に，肋膜下における融合化病巣の変性崩壊像が顕著となり，その或るものでは中心軟化壊死に陥り，空洞形成も認められた。

菌染色では 3 週目の結節内に，特に泡沫化細胞に一致してかなりの菌体を認め，以後菌の分布及び数が急激に増し，上記空洞内では恰も菌の純培養の如く多数証明された。而も全経過を通じて菌体の消化処理像は極めて軽微であつた。

(4) カルジオライピン前処置マウス群所見

対照群の所見とほぼ同様であるが，それよりは稍々増悪した増殖性病巣を形成している。即ち病巣は瀰漫性拡大の傾向を示し，血管周囲をとりまく中型乃至大型細胞の泡沫変性化も稍々著明で，その間滲出液及び白血球浸潤が漸次増強している。又結節内の菌量も対照群に較べると稍々多い。

総 括

以上の如く著者は癩及び結核病巣に於て示される多様な組織形態像成立の原因に関する生体側の要因として網内系機能状態の意義を追求してみた。

一般に網内系細胞々体の好塩基性度は細胞の新生増殖と密接な関係を有するのみならず、本系細胞の特異的機能である貪食能の前提ともなる。又本系細胞はその増殖と同時に種々多様な変態像を示し、その機能的要求に応ずるものである。例えば小型円形遊離細胞の出現は網内系機能亢進状態の細胞反応であり、逆に該細胞の出現が遅れその程度の弱い場合は本系機能低下状態を物語っている。更に網内系細胞にみられる中性赤顆粒並びに PAS 陽性物質の出現度は、本細胞の異物消化処理機転と密接な関係を有している。本研究にあつては以上の所見を網内系機能状態の形態学的表現の物差しとして、予め本系機能を亢進、低下乃至障害せしめたマウスの鼠癩及び結核症の病像が示す種々相を解析してみたわけである。

鼠癩菌投与によつてマウス皮下組織に出現した癩病巣は、上述の如く無処置対照群では定型的な癩腫型であり、カルジオライビン前処置群では対照群と同種の癩腫型病巣がより早期から出現し、且つ量的にも高度であつた。然るにチフスクチン前処置群では類結核型病巣が出現し、一方エバンス青前処置群では壊死性瀰漫性病巣の形成をみたのである。

人型結核菌感染マウスの肺結核病巣は、鼠癩の場合と同様、網内系機能状態の差によつて少なからぬ影響を受けている。各前処置によつて発現された結核病巣が極めて独特なものであり、又各病巣構成細胞の種類・数及びその程度更には病巣内結核菌の染色態度から、網内系細胞機能状態の病像に及ぼす影響を呈示しているものと云い得る。上述の如く無処置対照例では謂わば繁殖型を主体とした病巣が、網内系機能亢進によつて更に強く表現され、又本系抑制状態下では稍々増悪した増殖性病像を認め、更に本系機能障害状態下では滲出性病像の発現をみたものである。以上の所見は発病個体の網内系機能状態の差が、マウスの実験的鼠癩及び結核症の病型成立に顕著な影響を与えるものである事を立証するものと考えられる。

結 論

(I) 鼠癩実験の成績：網内系機能亢進剤（チフスクチン）、同障害剤（エバンス青）及び同抑制剤（カルジオライビン）で夫々前処置したマウス皮下に鼠癩生菌を接種し、1～13 週目迄皮下組織に惹起された各鼠癩病巣の表現形態を組織学的並びに細胞学的に対照鼠癩マウスのそれと比較観察した。その結果、網内系細胞機能亢進状態では専ら類結核型癩病巣の形成を認めた。次に網内系細胞機能障害状態では早期から瀰漫性壊死性傾向顕著な病巣を形成している。又カルジオライビンによる網内系細胞機能抑制状態では、対照例に較べてより早期に而も定型的な癩腫型癩病巣の発現を見ている。

(II) 結核実験の成績：上記鼠癩実験の場合と同様に前処置したマウスに人型結核菌を静注し、1～8 週目迄肺に惹起された各結核病巣の表現形態を対照結核感染マウスのそれと比較観察した。その結果、網内系細胞機能亢進状態下では対照例に較べてより著明な増殖性結核結節の形成をみた。次に網内系細胞機能障害状態下では、マウスの肺結核病巣には初めから滲出性病像が支配的で乾酪性壊死巣及び空洞の形成をも認めた。又網内系細胞機能抑制状態下では対照例に較べ病巣は拡大し、血管周囲を厚くとりまわく中型細胞と多数の泡沫変性細胞から成る結核結節の形成をみた。

(III) 以上の実験成績は、生体の網内系機能状態が癩及び結核症に於ける病型の発現に重大な影響を与えるものである事を明らかにしたものであつて、これら疾患に対する生体の抵抗力としての網内系機能状態の重要性を示す新知見と考えられる。

審 査 結 果 要 旨

著者の属する教室の研究同人は網内系細胞の炎症における役割について多角的な研究を分担実施して来たが、それらの成績によると本系細胞は各種の刺激に敏感に反応して増殖・変態し、炎症防衛反応において主役を演ずるものであること並びに網内系活力の程度如何が炎症表現形式に重大な影響を及ぼす事実が明らかにされている。

著者の研究は以上のような実験的事実に立脚したものである。即ち著者は際立つた病型の差を示す結核と癩の病型決定にも網内系機能状態の関与がはずかつて力あるものではあるまいかと考え、本研究を施行した。

実験は癩、結核ともに前処置と本実験にわかれているが、前処置としては予め網内系機能の正常なことの確められたマウスを使用し、その機能の亢進、低下及び抑制の三つの群を作つた。先ず網内系機能の亢進剤としては、教室太田によつてその顕著な作用を確められたチフスワクチンを、又低下剤としては同じく同人によつてその著しい作用を確認されたエバンス青を、又抑制剤には鼠癩菌の一菌体成分であり、而も癩腫型癩のみにみられる抗原抗体反応に密接な関係を有するカルジオライピンを使用している。

初めに著者はマウスの鼠癩感染実験の成果を記載しているが、それによると予めチフスワクチン投与によつて網内系細胞機能を亢進させておいたマウスでは、皮下の鼠癩病巣には専ら類結核型の病巣形成を認めることができた。この変化は、鼠癩菌感染マウスに通常みられないものとされていただけに甚だ注目される所見といえる。次にエバンス青投与によつて予め網内系機能を障害しておいたマウスでは、鼠癩病巣は早期から瀰漫性壊死性の傾向顕著なものであつた。又カルジオライピンによつて網内系機能抑制状態下におかれたマウスでは、無処置対照動物に較べるとより早期に而も定型的な癩腫型癩病巣の発現を認めている。即ち実験動物の網内系機能状態の差が鼠癩菌感染マウスの病巣に甚だ顕著な影響を与える事がわかり、この事から人癩の発生条件の検討にも一つの大きな示唆を与えるものといえよう。

次に著者はマウスの実験的結核症の成果について記載している。この実験でも網内系機能状態をかえる為の前処置は鼠癩実験におけると同様に実施している。その結果、予めチフスワクチンを投与して網内系機能を亢進させておいたマウスでは、肺の結核病巣は著明な増殖性の変化が認められ、それは無処置対照例に較べるとより著明なものであつた。次にエバンス青による網内系機能障害状態下にあるマウスの肺結核病巣には初めから滲出性病変が支配的で、乾酪性壊死巣や空洞の形成も認められ、該機能亢進状態下にあるマウスのそれとは著しい対照を示した。かゝる病巣は実験的マウス肺結核症では通常みられないものとされていただけに甚だ注目される所見といえる。又カルジオライピンによる本系細胞機能抑制状態下にあるマウスの肺結核病巣は対照例に似て増殖性のものではあつたが、病巣の大きさが後者に較べると大きいものであつた。

由来結核病巣の病型決定には抗原抗体反応の関与に重点がおかれて来た観があるが、網内系機能状態も亦軽視できぬものと考えしめる成績である。

以上著者の実験成績は、生体の網内系機能状態が癩及び結核症における各種病型の発現に重大な影響を与えるものである事を明らかにしたものであつて、これら疾患に対する生体の抵抗力としての網内系機能状態の重要性を示す新知見であるという事ができ、充分学位に値する研究と考える。